

Od tradiční čínské medicíny po molekulární onkologii – pleiotropní účinky tauroursodeoxycholové kyseliny

From traditional Chinese medicine to molecular oncology – pleiotropic effects of tauroursodeoxycholic acid

Vavrušáková B.^{1,2}, Bartošová R.^{1,2}, Svoboda M.¹, Moráň L.^{1,2}

¹ RECAMO, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Souhrn

Východiska: Kyselina tauroursodeoxycholová (TUDCA) je v lidském těle přirozeně produkována hydrofilní žlučová kyselina, jejíž léčebné účinky byly v čínské medicíně využívány již od pradávna a jež své využití nachází i nadále v současné západní medicíně. TUDCA se řadí mezi sekundární žlučové kyseliny a vzniká konjugací ursodeoxycholové kyseliny (UDCA) s taurinem. Díky svým hepatoprotektivním vlastnostem a schopnosti podporovat tvorbu a tok žluči byla UDCA schválena americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) pro léčbu primární biliární cholangitidy. TUDCA byla původně využívána při léčbě jaterních onemocnění, avšak dle posledních poznatků současného výzkumu má terapeutický potenciál přesahující hepatobiliární oblast. **Cíl:** V této práci si klademe za cíl shrnout nejnovější poznatky o léčebných možnostech látky TUDCA v širším klinickém kontextu. Nové poznatky ukazují, že TUDCA nachází využití nejen v léčbě jaterních poruch, ale i při léčbě nádorových, neurodegenerativních a kardiovaskulárních onemocnění, gastrointestinálních dysfunkcí a poruch metabolismu glukózy. Díky svým multifunkčním účinkům se TUDCA jeví jako slibná látka s potenciálem stát se důležitou součástí moderní medicíny při léčbě různorodých patologických stavů.

Klíčová slova

TUDCA – tauroursodeoxycholová kyselina – stres endoplazmatického retikula – onemocnění jater – metabolická onemocnění – neurodegenerativní onemocnění – imunitní funkce – nádorová onemocnění

Summary

Background: Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) is a naturally occurring hydrophilic bile acid in the human body. Its therapeutic effects have been recognized in traditional Chinese medicine since ancient times and continue to be used in contemporary Western medicine. TUDCA is classified as a secondary bile acid and is formed by conjugating ursodeoxycholic acid (UDCA) with taurine. Due to its hepatoprotective properties and ability to promote bile production and flow, UDCA has been approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of primary biliary cholangitis. TUDCA was originally used in the treatment of liver disease, but according to recent findings of current research, TUDCA has therapeutic potential beyond the hepatobiliary area. **Purpose:** In this paper, we aim to summarize the latest findings on the therapeutic potential of TUDCA in a broader clinical context. New findings show that TUDCA finds use not only in the treatment of hepatic disorders, but also in the treatment of cancer, neurodegenerative and cardiovascular diseases, gastrointestinal dysfunctions and glucose metabolism disorders. Due to its multifunctional effects, TUDCA appears to be a promising substance with the potential to become an important part of modern medicine in the treatment of diverse pathological conditions.

Key words

TUDCA – tauroursodeoxycholic acid – endoplasmic reticulum stress – liver diseases – metabolic diseases – neurodegenerative diseases – immune function – cancer

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



Mgr. Lukáš Moráň, Ph.D.

RECAMO

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: lukas.moran@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 4. 2025

Přijato/Accepted: 14. 5. 2025

doi: 10.48095/ccko2025270

Úvod

Kyselina tauroursodeoxycholová (tauroursodeoxycholic acid – TUDCA) je v lidském těle přirozeně produkovaná hydrofilní žlučová kyselina, jejíž léčebné účinky byly v čínské medicíně využívány již od pradávna a jež své využití nachází nadále i v současné západní medicíně [1,2]. TUDCA se řadí mezi sekundární žlučové kyseliny a vzniká konjugací ursodeoxycholové kyseliny (ursodeoxycholic acid – UDCA) s molekulou taurinu. Díky hepatoprotektivním vlastnostem a schopnosti podporovat tvorbu a tok žluči byla UDCA již dříve schválena pro léčbu primární biliární cholangitidy americkým úřadem pro kontrolu léčiv (Food and Drug Administration – FDA) [3]. Původně se TUDCA také používala k léčbě jaterních onemocnění, ale postupně se ukázalo, že její působení značně přesahuje rámec hepatobiliárních poruch [4]. Dle posledních poznatků má TUDCA mnoho nečekaných využití při léčbě neurodegenerativních a kardiovaskulárních onemocnění, gastrointestinálních dysfunkcí či poruch metabolismu glukózy [4–6].

Biosyntéza TUDCA

Lidská játra jsou z cholesterolu schopna syntetizovat pouze primární žlučové kyseliny, jako jsou kyselina chenodeoxycholová (chenodeoxycholic acid – CDCA) či kyselina cholová. Tyto kyseliny jsou následně konjugovány a vylučovány do žluče ve formě kyseliny taurocholové, glykocholové, glykochenodeoxycholové a taurochenodeoxycholové. Primární žlučové kyseliny jsou dále metabolizovány bakteriemi střevní mikroflóry za tvorby sekundárních žlučových kyselin [7]. Ty následně procházejí enzymatickými reakcemi, které jim dodávají specifické vlastnosti ovlivňující jejich hydrofilní a lipofilní charakteristiky a ve výsledku i jejich schopnost vázat a aktivovat rozdílné receptory [8].

Hlavní cesta biosyntézy TUDCA zahrnuje přeměnu cholesterolu mikrozomální 7α -hydroxylázou na 7α -hydroxycholesterol, který se za katalýzy 3β -hydroxy- Δ^5 -C27-steroid dehydroxylázy mění na 7α -hydroxy-4-cholesten-3-on. Následným sledem reakcí vzniká CDCA. Alternativně může být choleste-

rol přeměněn sterol 27 -hydroxylázou na 27 -hydroxycholesterol, poté hydroxylován oxysterol 7α -hydroxylázou na kyselinu 3β - 7α -dihydroxy-5-cholestenovou, která je nakonec přeměněna sterol 27 -hydroxylázou na CDCA. CDCA a její konjugáty jsou vylučovány spolu se žlučí do tlustého střeva, kde je střevní mikroflóra přeměňuje na UDCA, která je následně transportována enterohepatálním oběhem zpět do jater a konjugací s molekulou taurinu vzniká TUDCA (obr. 1) [9].

Receptory žlučových kyselin

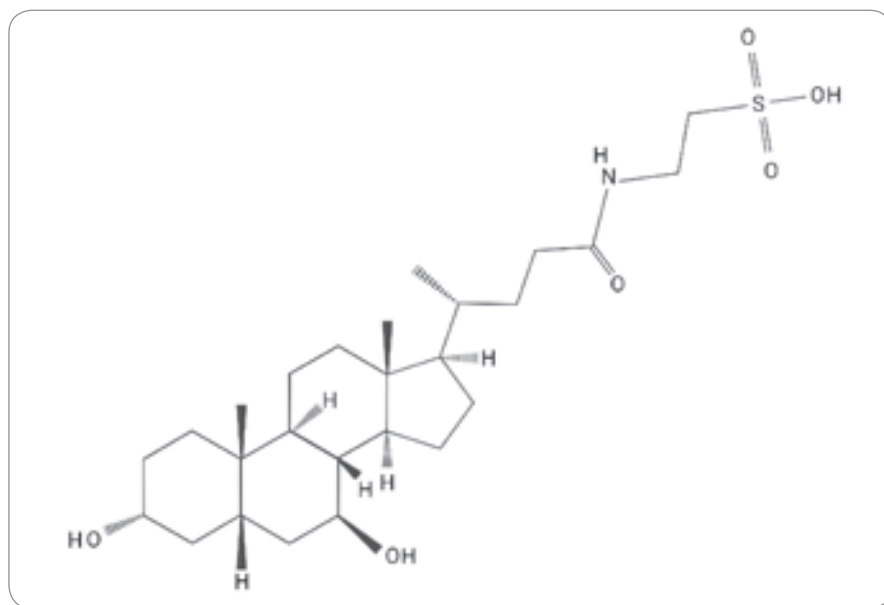
Rozsah ani mechanismus účinků TUDCA není dosud plně objasněn. Jedním z důvodů je široká škála receptorů a molekulárních drah, které mohou být látkou TUDCA či dalšími žlučovými kyselinami cíleny. Žlučové kyseliny mohou působit na intracelulární i membránové receptory [8,10].

Hlavními v současnosti známými membránovými receptory pro žlučové kyseliny jsou receptor spřažený s G proteinem 1 (GPBAR1/TGR5) [11], sfingosin-1-fosfátový receptor 2 (S1PR2) a integrin $\alpha 5\beta 1$, přičemž jejich transport do buňky je zprostředkován Na^+ /taurocholátovým kotransportérem. Mezi hlavní intracelulární receptory, které interagují se žlučovými kyselinami, se řadí farnesoidní X receptor (FXR), receptor vitaminu D (VDR), pregnanový X receptor (PXR), glukokortikoidní re-

ceptor (GR) a konstitutivní androstanový receptor (CAR) [8,10]. Z těchto receptorů má TUDCA dobře prokázané interakce v mnoha buněčných typech s TGR5 [11–13], S1PR2 [14,15] a $\alpha 5\beta 1$ integriny [10,16].

Bylo popsáno, že ovlivnění aktivity FXR a cholesterol- 7α -hydroxylázy (CYP7A1) vede ke zvýšení hladin žlučových kyselin v játrech a zvýšené expresi polypeptidu kotransportujícího taurocholát sodný, což má za následek zvýšené koncentrace žlučových kyselin vázaných v játrech. Kromě toho může TUDCA inhibovat expresi FXR a transportního proteinu 5 pro mastné kyseliny, čímž snižuje absorpci mastných kyselin a akumulaci lipidů v játrech [17].

Své zastoupení mají i $\alpha 5\beta 1$ integriny, stěžejní receptory pro buněčnou adhezi a signalizaci řady procesů, vč. správného embryonálního vývoje, přežívání buněk a tkání, buněčné migrace a nádorové angiogeneze [18,19]. Integrinová signalizace zahrnuje konformační změny proteinových komplexů na cytoplazmatickém konci integrinů [19] a vede ke konformačním změnám zvyšujícím afinitu receptoru k jeho ligandům a k sestavení proteinových komplexů. Integriny $\alpha 5\beta 1$ mohou také fungovat jako receptory pro žlučové kyseliny se specifickou afinitou k TUDCA [16], což je jediná žlučová kyselina, o níž je v současnosti známo, že tyto receptory aktivuje.



Obr. 1. Chemická struktura tauroursodeoxycholové kyseliny (TUDCA).

TUDCA se váže na integrin $\alpha 5\beta 1$, čímž ho přeměňuje do aktivní formy, po vstupu do buňky dokáže také aktivovat jaderné receptory.

Role stresu endoplazmatického retikula a UPR signalizace

Pro správné fungování buněk a tkání je zcela klíčové udržování buněčné, respektive tkáňové homeostázy, kterou zprostředkovává endoplazmatické retikulum (ER) a jeho signální dráhy [20]. Buněčná homeostáza může být narušena celou řadou extracelulárních či intracelulárních podnětů, jako jsou nedostatek živin, hypoxie, nízké pH, expozice kyslíkovým radikálům, poškození DNA, aktivace onkogenů, narušení skládání proteinů či vysoké nároky na jejich sekreci, případně i podávání léčby u onkologických pacientů v podobě chemoterapie či radioterapie [21–23]. Toto narušení proteinové homeostázy vede ke stavu známému jako stres ER, kdy dochází k poruše normálního zpracování proteinů, které vede k hromadění nesložených nebo nesprávně složených proteinů v lumen ER [24]. Za účelem vyrovnání se s narušeným zpracováním nově syntetizovaných proteinů je spuštěna signalizační kaskáda známá jako odpověď na nesbalené proteiny (unfolded protein response – UPR) [25]. Tato komplexní signální síť ovlivňuje celou řadu buněčných procesů od metabolismu, aktivace genové exprese, pozastavení proteosyntézy, produkce chaperonů, aktivace proteasomálního procesu degradace spojené s ER (ERAD) až po aktivaci apoptotické signalizace v případě, kdy se buňka se stresem nedokáže vypořádat [26]. Transmembránové receptory signálních drah UPR jsou na povrchu ER v klidových podmínkách udržovány v neaktivním stavu vazbou na molekulární chaperon GRP78. Mezi senzory řídící aktivitu signalizace UPR patří PKR-like ER kinase (PERK), inositol-requiring enzyme 1 (IRE1) a activating transcription factor 6 (ATF6). Při narušení homeostázy ER dochází k disociaci GRP78 od těchto tří receptorů, čímž dochází k jejich aktivaci a iniciaci navazujících signálních kaskád [26,27]. Primárním cílem aktivace je zmírnění přetížení ER a adaptace na stávající podmínky ve smyslu zajištění buněčné homeo-

stázy prostřednictvím snížení syntézy proteinů, zvýšením biosyntézy molekulárních chaperonů a aktivací ERAD. V případě, že je stres příliš silný či dlouhodobý a stav buňky neumožňuje jeho překonání, může UPR aktivovat proapoptotickou větev odpovědi prostřednictvím zvýšení genové exprese transkripčního faktoru CHOP [25,26,28].

Nesprávná funkce ER a hromadění nesbalených proteinových agregátů je považováno za molekulární znaky mnoha onemocnění souhrnně označovaných jako onemocnění způsobená patologickou změnou konformace proteinů. Jedná se o klíčový molekulární znak zejména u poruch, jako jsou metabolická, zánětlivá, neurodegenerativní či nádorová onemocnění, kde byla v řadě studií popsána souvislost mezi aktivovanými cestami UPR a chorobnými stavy [29–42].

TUDCA jako chemický chaperon s cílem udržení tkáňové homeostázy

Na základě aktuálních poznatků lze předpokládat, že látky potlačující stres ER (označované jako chemické chaperony, např. TUDCA, glycerol, trimethylaminoxid, dimethylsulfoxid, 4-fenylbutyrát) mohou být slibnými kandidáty pro léčbu mnoha onemocnění způsobených patologickou konformací proteinů. Jsou to obvykle nízkomolekulární sloučeniny usnadňující správné složení špatně složených a/nebo agregovaných proteinů. Chemické chaperony usnadňují tvorbu nativní struktury proteinů prostřednictvím strukturní stabilizace nesprávně složených proteinů, stimulace molekulárních chaperonů k účinnějšímu skládání proteinů, snížení agregace proteinů a ochranou před nespecifickými proteinovými interakcemi. Kromě toho se předpokládá, že podporují správné skládání proteinů snížením energetické bariéry mezi konformačními stavy během maturace a zabraňují tvorbě nežádoucích agregátů a degradaci v dráze ERAD vazbou povrchově exponovaných hydrofobních prvků. Rozdíly v účinku jednotlivých chaperonů na energetický profil nejsou v současnosti popsány, některé chemické chaperony, jako např. trimethylaminoxid, urychlují opětovné

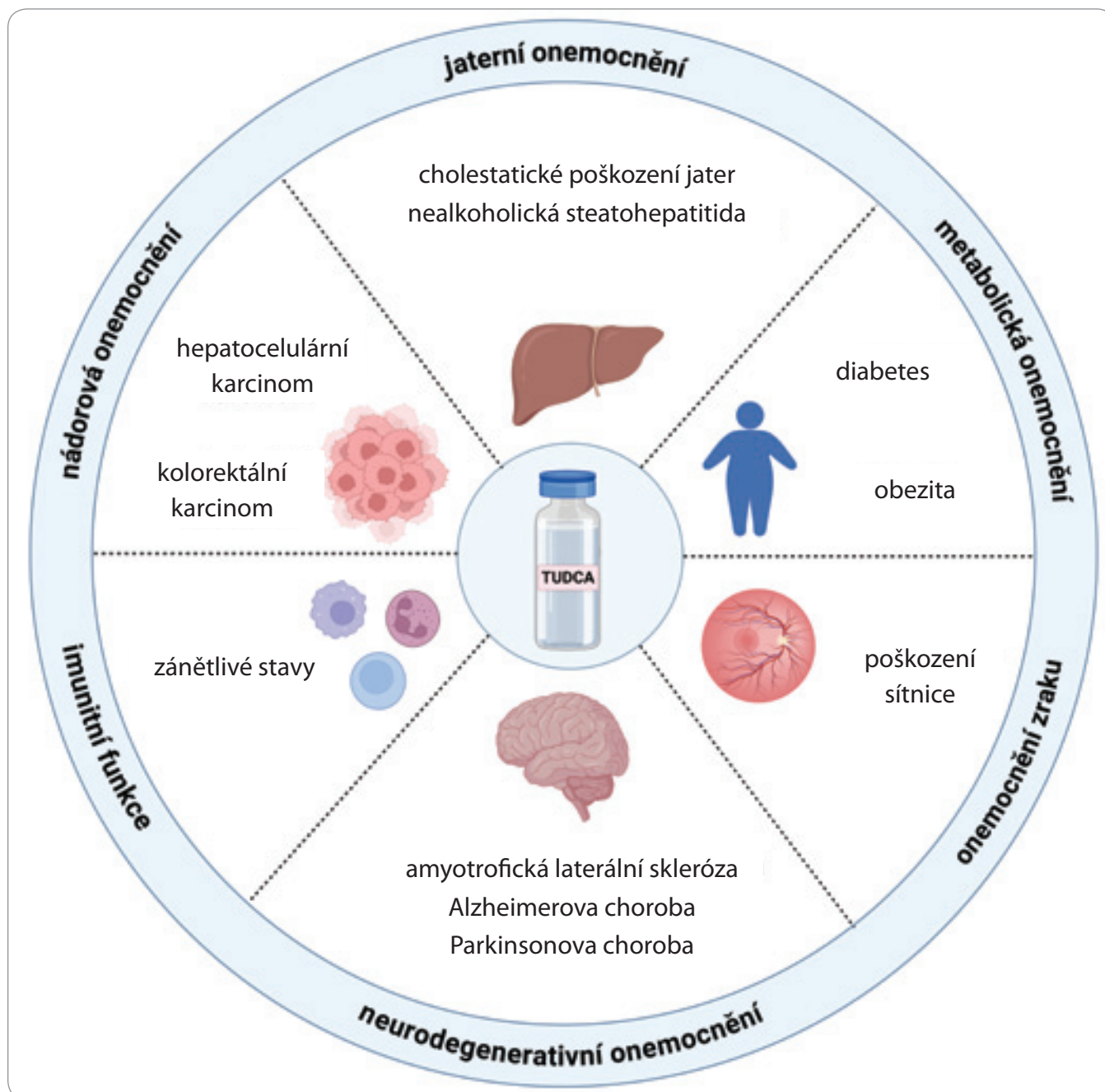
skládání snížením flexibility meziprojektu opětovného skládání [43].

V poslední době se mezi chemické chaperony řadí i TUDCA, jejíž chaperonová aktivita byla potvrzena četnými studiemi. TUDCA zabraňuje nesprávnému fungování UPR a zmírňuje stres ER u různých buněčných typů. Děje se tak částečně tím, že zlepšuje schopnost skládání proteinů prostřednictvím ATF6 a napomáhá přenosu mutantních proteinů [44]. TUDCA je také kotransportérem Na^+ /taurocholátu a aktivuje protein $\alpha 5\beta 1$ do jeho aktivní konformace přenosem jednotky $\beta 1$ [45]. Působení TUDCA dále vede k inhibici $\text{eIF}2\alpha$, který je za normálních podmínek aktivován kinázou PERK. U buněčné linie HepG2 byla popsána schopnost TUDCA účinně zmírnit stresem indukovanou agregaci hovězího sérového albuminu (BSA) aktivací trávení tohoto proteinu trypsinem prostřednictvím dráhy podporující adaptaci PERK/ $\text{eIF}2$ /ATF4. Buněčná homeostáza je také podporována interakcí TUDCA s HSP90, vedoucí k podpoře jeho aktivity při skládání proteinů a k rozsáhlým transkripčním změnám, které korelují se zmírněním stresu vyvolaným stárnutím ER [46]. V tomto kontextu bylo na myším modelu prokázáno, že TUDCA zlepšuje kondici u starších jedinců, vč. pohybové kapacity a kognitivních funkcí.

Signalizace závislá na stresu ER se protíná s mnoha molekulárními drahami, které jsou základem mnoha dalších buněčných patologických procesů, jako je oxidační stres a zánět. Z toho důvodu mohou chemické chaperony působit jako cytoprotektory a slibné terapeutické prostředky pro terapii mnoha onemocnění. S ohledem na cytoprotektivní, antiapoptotické a protizánětlivé účinky je potenciál této látky jako kandidáta pro léčbu rozličných patologií zkoumán v řadě preklinických i klinických studií (obr. 2).

Antiapoptotické účinky TUDCA

Nad rámec schopností modulovat stres ER je cytoprotektivní aktivita TUDCA dána také schopností bránit apoptózu, a to interakcí na několika úrovních apoptotické signalizace [4,9,47–49]. Nedávný výzkum prokázal, že schopnost cytoprotekce zprostředkované prostřednictvím TUDCA zřejmě závisí na prevenci



Obr. 2. Účinky tauroursodeoxycholové kyseliny (TUDCA). **Zánětlivé stavy:** V mezenchymálních kmenových buňkách vedlo podání TUDCA ke snížení exprese prozánětlivých mediátorů p-NF- κ B, p-JNK a p-p38. V Kupfferových buňkách způsobila TUDCA snížení exprese a sekrece prozánětlivých cytokinů IL-1, IL-6 a TNF- α . Protizánětlivý účinek TUDCA byl prokázán i při regulaci neurozánětu. TUDCA je schopna podpořit regeneraci místa poranění a potlačit expresi prozánětlivých cytokinů TNF- α , IL-1 β , COX-2, iNOS, PGE2, CD68 a CD86 a indukovat expresi protizánětlivého cytokinu Arg-1. **Neuroprotektivní účinky:** Zvýšením exprese proteinů beclin-1 a LC3 II/I chrání neurony po mechanickém poranění míchy. TUDCA zlepšuje přežití u pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou. TUDCA redukuje ukládání A β v mozku, což zpomaluje progresi Alzheimerovy choroby. Dále zlepšuje synaptickou hustotu, inhibuje odumírání neuronů a zvyšuje počet dendritických trnů. TUDCA aktivuje mitofagii (důležitý mechanismus při prevenci neurodegenerativních procesů). Na modelu Parkinsonovy choroby zmírňuje TUDCA mitochondriální dysfunkci. **Poškození sítnice:** TUDCA chrání před toxickými účinky albuminu. **Metabolická onemocnění:** TUDCA zlepšuje citlivost jater a svalů na inzulin. TUDCA zlepšuje homeostázu glukózy u modelu diabetu 2. typu, zlepšuje hladiny inzulinu a lipidů, působí proti zánětu, oxidačnímu stresu a apoptóze v pankreatu. Při diabetické nefropatii zmírňuje poškození renálních tubulů a snižuje zánět a apoptózu. **Jaterní onemocnění:** TUDCA má ochranné účinky na játra při cholestáze, moduluje syntézu a transport žlučových kyselin a redukuje apoptózu. TUDCA je schopna zlepšit projevy nealkoholické steatohepatitidy. **Nádorová onemocnění:** TUDCA působí chemopreventivně, anti-metastaticky a vykazuje proapoptotický potenciál u řady nádorových onemocnění. Dále byly prokázány protektivní účinky aplikovatelné v rámci radioterapie.

translokace proapoptotického signálního proteinu BAX z cytosolu buněk do mitochondrií, na inhibici uvolňování cytochromu c a následném potlačení mitochondriální dráhy apoptózy. Dalším popsaným mechanismem ovlivnění přežívání buněk je vliv na snížení exprese cyklinu D1, což naznačuje zapojení do kontroly progresu buněčného cyklu. TUDCA zasahuje do apoptotické dráhy E2F-1/Mdm-2/p53 a podporuje disociaci HSP90 od MR a GR, což vede k translokaci komplexu žlučové kyseliny a receptoru do jádra a následnému poklesu apoptózy [50]. Důležitým mechanismem podporujícím antiapoptotické vlastnosti TUDCA je také aktivace drah podporující přežití buňky. Ta byla demonstrována aktivací antiapoptotického nukleárního transkripčního faktoru (NF- κ B), stimulací drah závislých na MAPK a fosfatidylinositol-3-kináze (PI3K) nebo iniciací signální kaskády Akt [14,51–56].

TUDCA a role v zánětu

Molekulární dráhy spojené se stresem ER a zánětem se vzájemně ovlivňují, přičemž docílení efektu molekulárních mechanismů spojených se stresem ER na zánět je různorodé. Jedná se např. o dráhy závislé na JNK-AP-1, NF- κ B a I- κ B kináze [37,57–61]. Tato signální interakce může představovat cestu, jakou TUDCA mírní zánětlivé reakce prostřednictvím signalizace závislé na UPR. Mechanismy propojení těchto signálních drah byly popsány u řady onemocnění [37,59,60,62–65].

Vliv stresu ER na zánětlivé dráhy byl pozorován např. u mezenchymálních kmenových buněk (mesenchymal stem cells – MSC), kde expozice chemickému stresoru vedla k apoptotickým a zánětlivým reakcím. U těchto buněk došlo k významnému zvýšení exprese prozánětlivých mediátorů p-NF- κ B, p-JNK a p-p38, přičemž aplikace TUDCA na stresované MSC vedla ke zmírnění stresu ER a snížení exprese prozánětlivých mediátorů. V Kupfferových buňkách TUDCA způsobila potlačení stresu ER prostřednictvím dráhy IRE1/TRAFF2/NF- κ B, což vedlo ke snížení exprese a sekrece prozánětlivých cytokinů IL-1, IL-6 a tumor nekrotizujícího faktoru- α (TNF- α) [66]. V případě syndromu polycystických va-

ječníků (PCOS) se hyperandrogenismus a přetrvávající chronický zánět podílejí na folikulární dysgenezi [67,68]. Ve folikulární tekutině pacientek s PCOS s hyperandrogenismem byly zjištěny vyšší hladiny prozánětlivých interleukinů 1 β , 8, 17 a 18. V granulózních buňkách dále byla prokázána pyroptóza, která byla u pacientek s PCOS významně zvýšena. Nedávné výsledky naznačují, že přetrvávající hyperandrogenismus u PCOS podporuje lokální zánětlivou aktivaci a nevyvážené zánětlivé mikroprostředí vede k pyroptóze granulózních buněk, která je zprostředkována aktivací stresu ER [69]. Podání TUDCA vedlo k potlačení stresu ER, čímž došlo k významnému snížení markerů zánětlivých faktorů doprovázené snížením pyroptózy [59]. Je možno usuzovat, že samotným antiapoptotickým/antipyroptickým a protizánětlivým účinkům TUDCA skutečně předchází molekulárním zmírněním stresu ER v buňkách. Prostřednictvím drah stresu ER je možné řídit i autofagii [24,40,59,70].

Stres ER řídí také náchylnost ke vzniku zánětů tlustého střeva. Konstitutivní aktivace autofagie prostřednictvím beclinu 1 zmírňuje stres ER v pohárkových buňkách, které následně vytvářejí silnější a méně průchodnou hlenovou bariéru. Sekrece hlenu pohárkovými buňkami je důležitým obranným mechanismem [59,71]. Farmakologické snížení stresu ER u myši pomocí TUDCA vedlo k nadměrné sekreci hlenu bez ohledu na aktivaci autofagie [59]. Regulace sekrece hlenu stresem ER je závislá na mikrobiotě, přičemž nadměrná produkce hlenu v tlustém střevě mění střevní mikrobiotu a chrání před zánětem vyvolaným chemickými látkami a infekcí [59].

Popsán byl i vliv TUDCA na inhibici NF- κ B, což vedlo v buňkách žaludečního epitelu ke zmírnění gastritidy [52] či ke snížení prozánětlivých podmínek v gliových buňkách, kde kromě přímého neuroprotektivního účinku vykazuje TUDCA přímý protizánětlivý účinek na astrocyty a mikroglie jak v podmínkách *in vitro*, tak *in vivo* na myším modelu akutního neurozánětu [72]. TUDCA vedla ke snížení uvolňování dusitanů těmito buňkami, a to prostřednictvím transkripčního a translačního snížení syntázy oxidu dusnatého (iNOS) [2]. Snížení

sekrece dusitanů má za následek omezenou aktivaci mikroglíí a zmírňuje rozšíření a chronizaci zánětlivé odpovědi na okolní buňky. Podání TUDCA také snížilo migrační schopnost mikroglíí, čímž byla potlačena prozánětlivá reakce [72]. Léčba TUDCA je dále schopna snížit aktivaci endotelu a snižuje expresi vasculárních adhezivních proteinů (např. VCAM-1). Kromě toho způsobila TUDCA snížení exprese monocytárního chemotaktantového proteinu 1 (MCP-1) v mikroglíích a astrocytech za prozánětlivých podmínek [72]. Tyto proteiny jsou nezbytné pro migraci mikroglíí i transigraci leukocytů do parenchymu CNS [73]. Získané výsledky naznačují potenciální působení TUDCA na snížení extravazace leukocytů do místa zánětu v CNS.

Další mechanismus protizánětlivého účinku TUDCA při neurozánětu je zprostředkován regulací dráhy transformujícího růstového faktoru β (TGF- β) [74]. TGF- β inhibuje aktivaci prozánětlivých drah, snižuje produkci a uvolňování prozánětlivých mediátorů a podporuje protizánětlivý fenotyp mikroglíí, čímž přispívá k obnově homeostázy. Na myším modelu akutního neurozánětu byla detekována zvýšená transkripce TGF- β 2 a TGF- β 3 pouze v hipokampu myši, kterým byla k léčbě podána i TUDCA [74]. Inhibice receptoru TGF- β (ALK5) vedla u myši léčených TUDCA ke snížení exprese TGF- β 3 a obnovení aktivace mikroglíí, což naznačuje, že exprese TGF- β 3 vyvolaná TUDCA může být regulována cestou TGF- β jako pozitivní zpětná vazba. Aktivace TGF- β dráhy je také nutná pro inhibici aktivace mikroglíí vyvolanou TUDCA [74].

TUDCA je schopna podpořit regeneraci místa poranění, potlačit expresi prozánětlivých cytokinů, jako jsou TNF- α , IL-1 β , cyklooxygenáza-2 (COX-2), iNOS, CD68 a CD86, a indukovat expresi protizánětlivého cytokinu Arg-1 [66]. Kromě toho je možno pomocí TUDCA snížit hladinu prostaglandinu E2 (PGE2). TUDCA je dále schopna inhibovat zánětlivé reakce u makrofágů a mikroglíálních buněk.

Stres ER vede v makrofázích ke zvýšení hladiny proteinu CD36 a zvýšení příjmu lipidů. Inhibicí inflamazomu AIM2 je TUDCA schopna eliminovat stres ER, což se projevuje útlumem fosforylace eIF2 α a GRP78.

Došlo tak ke zlepšení inzulinové signalizace zvýšením fosforylace Akt, snížení aktivity c-JNK a zvýšení efluxu cholesterolu v makrofázích, jehož dysfunkce významně přispívá k rozvoji aterosklerózy, čímž dochází ke zmírnění onemocnění [75]. Na modelu hyperlipidemie u ApoE^{-/-} u myši TUDCA snížila aktivaci ATF4, Hsp a inflamazomu, zmenšila velikost aterosklerotických plátů v tepnách a byla podpořena schopnost makrofágů provádět eflux cholesterolu. Navíc zabránila tvorbě pěnových buněk vyvolané oxLDL tím, že inhibovala aktivaci inflamazomu prostřednictvím dráhy PERK/eIF2 α /ATF4 a AIM2 v makrofázích [76].

Chudakov et al. popsali schopnost TUDCA selektivně inhibovat produkci alergen- specifických protilátek třídy IgE. Buněčná odpověď na stres ER doprovází zranění plazmatických buněk a je jedním ze spouštěčů a kofaktorů lokální zánětlivé odpovědi. Podání TUDCA potlačilo produkci alergen-specifického IgE, přičemž produkce specifického IgG1 nebyla ovlivněna. Inhibice produkce IgE je způsobena potlačením uvolňování IL-33 a snížením produkce cytokinů imunitní odpovědi 2. typu, jakož i potlačením exprese cytokinů APRIL a BAFF [77].

Neuroprotektivní účinky

Vzhledem ke schopnosti procházet hematoencefalickou bariérou, a působit tak v rámci CNS, se TUDCA v poslední době těší značnému zájmu v roli neuroprotektiva. Mezi mechanismy protektivního působení patří její antioxidační aktivita a stabilizační účinek na mitochondriální a plazmatické membrány [78]. V nedávné studii zkoumali Fonseca et al. neuroprotektivní roli TUDCA před mitochondriálním poškozením vyvolaným mitochondriálním rozpojovačem karbonylkyanidem m-chlorfelhydrazonem. Tento efekt byl prokázán významným potlačením buněčné smrti lidských buněk neuroblastomu, tvorby ROS a poškození mitochondrií [79]. Dle poznatku se efekt zdá být závislý na mitofagii a je zprostředkován proteinem parkinem, zapojeným do procesu ubikvitinace [79]. Poznatky, že farmakologická regulace mitofagie pomocí TUDCA zabraňuje neurodegeneraci, poskytuje nové možnosti využití v roli modulatoru mitochondriální aktivity

a obnovy, z čehož by v důsledku mohla prosperovat řada pacientů trpících onemocněním z neurodegenerativních onemocnění [80]. Další studie prokázala na *in vivo* myším modelu Parkinsonovy choroby schopnost zmírnění mitochondriální dysfunkce, která je pro toto onemocnění charakteristická [81], a to neuroprotektivní modulací aktivity JNK [82]. Bikbova et al. prokázali schopnost TUDCA snižovat ve vrstvě gangliových buněk nejen expresi JNK, ale také kaspázy-9, čímž dochází k poklesu počtu buněk s indukovanou apoptózou [83].

Na *in vivo* myším modelu Alzheimerovy choroby vedla aplikace TUDCA k inhibici zpracování amyloidního prekurzorového proteinu [84] a ukládání amyloidu- β a významně zmírnila ukládání A β v mozku po amyloidové patologii [85]. Schopnost TUDCA modulovat synaptické deficity vyvolané A β popsali Ramalho et al. na *in vitro* modelu. TUDCA specificky potlačovala snížení exprese markeru postsynaptické hustoty-95, docházelo k poklesu frekvence spontánních miniaturních excitačních postsynaptických proudů, přičemž se zvýšil počet dendritických trnů. To přispělo k indukci robustnějších a synapticky účinnějších neuronů, což se projevilo inhibicí odumírání neuronů. Léčba APP/PS1 myši TUDCA vedla k zastavení poklesu reaktivity markeru postsynaptické hustoty-95 v hipokampu [84]. Souhrnně tyto výsledky rozšiřují neuroprotektivní roli TUDCA na synaptickou úroveň a dále podporují využití této molekuly v potenciální terapeutické strategii prevence a léčby Alzheimerovy choroby.

Díky neuroprotektivním schopnostem nabízí TUDCA potenciální využití také v oblasti léčby poruch zraku. V případě retinální degenerace Daruich et al. prokázali, že předléčení čípkových buněk může zajistit ochranu před toxickými účinky albuminu [86]. Slibné terapeutické využití při léčbě poruch zraku bylo dále popsáno na modelech onemocnění sítnice jak *in vitro*, tak i *in vivo* [9].

Meng et al. se v nedávné studii zabývali efektem TUDCA na perioperační neurokognitivní poruchy, kdy byla hodnocena aktivace astrocytů a mikroglie v hipokampu, schopnost učení a paměť. Podání TUDCA vedlo u myši ke zmírnění perioperační neurokognitivní po-

ruchy cestou snížení neurozánětu zprostředkovaného aktivací inflamazomu NLRP3 [57]. Autoři dále prokázali, že prostřednictvím regulace neuronální autofagie chrání TUDCA neurony míchy potkanů po mechanickém poranění. Tento ochranný mechanismus se jeví jako související se zvýšením exprese proteinů beclin-1 a LC3 II/I [87].

U pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou (ALS) je perorálně podávaná TUDCA v současné době testována jak samostatně, tak v kombinaci s fenylbutyrátem sodným. Ve srovnání s pacienty, kteří dostávali pouze standardní péči, má TUDCA pozitivní vliv na celkové přežití. Medián celkového přežití byl u pacientů léčených v kombinaci s přípravkem TUDCA 49,6 měsíce, přičemž v kontrolní skupině činil 36,2 měsíce [88]. Užití TUDCA pro léčbu ALS bylo zkoumáno i v klinické studii TUDCA-ALS. Jedná se o dvojitě zaslepenou, paralelní, placebem kontrolovanou randomizovanou multicentrickou studii fáze III, která má za cíl dále posoudit účinnost a bezpečnost TUDCA jako doplňkové léčby k riluzolu u pacientů s ALS. Tato studie má za cíl určit, zda může být TUDCA účinná při zpomalování progresu onemocnění u pacientů s ALS [89].

V preklinických modelech spinocerebelární ataxie typu 3 závisí terapeutická účinnost TUDCA na glukokortikoidních receptorech. TUDCA je účinným léčebným prostředkem, který zlepšuje motorický a neuropatologický fenotyp modelů spinocerebelární ataxie typu 3 u myši. Překvapivě působí v neurální tkáni prostřednictvím glukokortikoidního receptoru (GR), ale nezávisle na jeho kanonickém FXR. Hladiny GR byly v částech mozku postižených onemocněním sníženy, pravděpodobně v důsledku zvýšené degradace proteinu v důsledku dysfunkce ATXN3, která byla léčbou TUDCA obnovena. V současné době je na základě těchto dat TUDCA navržena ke klinickým zkouškám u pacientů se spinocerebelární ataxií typu 3 [90].

Možnosti v léčbě poruch metabolismu

Velice slibné výsledky ukázalo použití TUDCA při léčbě metabolických onemocnění, obezity a diabetes. TUDCA

u lidí zvyšuje citlivost jater a svalů na působení inzulínu prostřednictvím receptorů spážených s G-proteinem, které podporují fosforylaci následných cílů, jako je Akt a substrát inzulínového receptoru 1 [91]. Toto zvýšení citlivosti se však neprojevuje u samotné tukové tkáně. Jedním ze znaků metabolických poruch je stres ER. Obezita, charakteristická chronickým zánětem, je definována jako abnormální hromadění tuku v tukových tkáních. Právě tyto tkáně se vyznačují zvýšenou hladinou stresu ER a úzce se pojí s chronickým zánětem. Bylo prokázáno, že TUDCA omezuje metabolické poruchy spojené s obezitou inhibicí stresu ER, zánětu a apoptózy v adipocytech. Příznivý účinek TUDCA na funkci perivaskulární tukové tkáně a uvolňování adiponektinu může souviset s kardiovaskulární ochranou u obezity [92].

Za pomoci TUDCA bylo na myším *in vivo* modelu možno dosáhnout snížení hladiny stresu ER, a tím i hladin zánětlivých markerů v tukové tkáni [93]. V tomto smyslu se některé žlučové kyseliny objevily jako nové terapeutické cíle pro léčbu diabetu 1. a 2. typu, stejně jako metabolických onemocnění obecně [94]. TUDCA je schopna snížit výskyt rozvoje diabetu 1. typu a zlepšit homeostázu glukózy u obezných myší s diabetem 2. typu. U myší s časným stadiem diabetu 1. typu byly pozorovány účinky na kontrolu glykémie, kde u myší léčených TUDCA byla stanovena hladina glukózy v krvi o 43 % nižší než u kontrolní skupiny [95].

Taktéž stárnutí je spojeno s poruchami, jako je inzulínová rezistence a hyperinzulinemie, které přispívají ke zvýšenému výskytu diabetu 2. typu u starší populace. Účinky TUDCA na homeostázu glukózy a inzulínu u starších myších samců vedly ke zmírnění hyperinzulinemie a zlepšení homeostázy glukózy zvýšením exprese enzymu odbourávajícího inzulín v játrech. Zlepšení homeostázy glukózy a inzulínu u těchto myší bylo navíc doprovázeno snížením adipozity spojené s hypertrofií adipocytů a akumulací lipidů v játrech. Stárnoucí myši léčené TUDCA rovněž vykazovaly zvýšený energetický výdej a metabolickou flexibilitu, jakož i lepší kognitivní schopnosti [96].

Působení TUDCA bylo popsáno i na modelu diabetických potkanů. U jedinců léčených TUDCA došlo k významnému zvýšení hladiny inzulínu a snížení hladiny glukózy v krvi, HbA1c% a HOMA-IR. Terapie u potkanů zvýšila koncentraci inkrétinu GLP-1, snížila hladiny sérové ceramid syntázy, zlepšila profil sérových lipidů a obnovila obsah glykogenu v játrech a kosterním svalstvu. Kromě toho se při léčbě pomocí TUDCA podstatně snížily hladiny sérových zánětlivých markerů (např. TNF- α , IL-6, IL-1 β a PGE-2). V pankreatu došlo ke zjevnému posílení enzymatických a neenzymatických antioxidačních obranných systémů a k výraznému snížení peroxidace lipidů a oxidačního stresu ve srovnání s kontrolní skupinou. Na molekulární úrovni TUDCA snížila v pankreatu hladiny mRNA iNOS a hladiny faktorů souvisejících s apoptózou (p53 a kaspáza-3). TUDCA se dle dosavadních poznatků jeví jako užitečná pro léčbu diabetu a mohla by být schopna působit proti diabetickým poruchám prostřednictvím antihyperlipidemických, antioxidačních, protizánětlivých a antiapoptotických účinků [58]. Dlouhodobá hyperglykemie při diabetu může vést k diabetické nefropatii, onemocnění představujícímu hlavní příčinu vzniku chronického selhání ledvin. Poškození tubulů ledvin je kritickým faktorem v patogenezi diabetické nefropatie, přičemž na jejím vzniku se podílí již dříve zmiňovaný stres ER. V tomto kontextu TUDCA vykazuje potenciál pro prevenci i léčbu tohoto onemocnění. Zhang et al. na myším modelu zkoumali roli TUDCA v progresi tubulárního poškození, přičemž popsali významné snížení hladiny glukózy v krvi, albuminurie a útlum renální histopatologie. Tyto změny korelovaly s významným snížením exprese markerů stresu ER. Současně měly léčené diabetické myši více apoptotických jader v renálních tubulech, jejichž výskyt byl léčbou TUDCA snížen za současného poklesu hladin apoptotických markerů spojených se stresem ER. Účinek TUDCA na tubulární poškození v tomto případě tedy souvisí i s inhibicí stresu ER v ledvinách [97]. Jednou z příčin chronického poškození ledvin je vliv nadměrné koncentrace soli, přičemž i v tomto případě se TUDCA ukázala jako nástroj prevence

s protektivními účinky. U potkanů s dysfunkcí endotelinového receptoru na dietě s vysokým obsahem soli TUDCA účinně chránila před rozvojem glomerulárního a proximálního tubulárního poškození, snížila odumírání ledvinových buněk a zánět v ledvinné kůře [98].

Přínos TUDCA je také v případě časně léčby hereditárního poškození funkce glomerulů, Alportova syndromu, kde bylo pozorováno zmírnění poškození. V nedávné studii přišli Yu et al. s poznáním, že dráha MyD88/p38 MAPK hraje klíčovou roli při zprostředkování aktivace signalizace zánětu a apoptózy. TUDCA podpořila sekreci řetězců $\alpha 3$ a inhibovala aktivaci dráhy MyD88/p38 MAPK, čímž došlo k významnému zlepšení funkce ledvin *in vivo* [55].

Perspektivní se jeví použití TUDCA i v případě diabetické periferní neuropatie, která způsobuje chronickou bolest, ztrátu citlivosti, vředy na nohou, alodynii, hyperalgezi, parestezii a spontánní bolest, přičemž může vést až k nutnosti amputace. Mezi původce onemocnění na molekulární úrovni patří faktory, jako je narušená signalizace Ca²⁺, dyslipidemie, hyperglykemie, zánět, inzulínová signalizace a oxidační stres, které způsobují narušení drah stresu ER. Zacílení na UPR pomocí chemického chaperonu TUDCA je slibným přístupem pro vývoj nové účinné terapeutické alternativy pro léčbu diabetické periferní neuropatie [62].

Mechanismus účinku TUDCA byl studován také u cholestatického poškození jater, kde u myší došlo výrazným protektivním účinkem ke snížení poškození jater, zmírnění retence žlučových kyselin v játrech a plazmě, zvýšení hladiny jaderné Fxr a Nrf2 a k modulaci exprese cílů regulujících syntézu a transport žlučových kyselin (vč. BSEP, MRP2, NTCP a CYP7A1). Kromě toho došlo ke snížení exprese GRP78 a CHOP, snížení transkripce receptoru smrti 5, kaspáz a k redukci apoptózy v játrech [48].

TUDCA je také schopna zlepšit projevy nealkoholické steatohepatitidy prostřednictvím regulace střevní mikroflóry a metabolismu žlučových kyselin, což představuje výrazný potenciál pro prevenci a léčbu tohoto onemocnění. Kromě toho TUDCA snižuje ab-

sorpci mastných kyselin a akumulaci lipidů v játrech [17].

TUDCA a onkologická onemocnění

U nádorových onemocnění byla popsána řada mechanizmů vedoucích k vytvoření nepříznivého nádorového mikroprostředí [23,35,99,100]. Vzniklé prostředí narušuje homeostázu ER nejen v maligních a stromálních buňkách, ale také v buňkách infiltrujících lymfocytů [35,101]. Tyto změny způsobují chronický stav stresu ER, který ovlivňuje řadu vlastností nádorových buněk a současně dynamicky mění funkce buněk vrozené i adaptivní imunity [101,102]. Poznatky posledního desetiletí dokládají, že signalizace UPR úzce souvisí s procesy maligní transformace, rozvojem a progresí nádorových onemocnění, což bylo doloženo např. u nádorů prsu, jater, prostaty či glioblastomu [103–108]. Aktivace UPR signalizace v nádorových buňkách s sebou typicky přináší snížení antigenní prezentace na povrchu nádorových buněk a ukazuje se jako klíčový faktor při apoptotické signalizaci, regulaci růstu a šíření nádorů i při jejich reakci na chemoterapii, cílenou léčbu či imunoterapii [29,31,32,41,104,105,109]. Kromě nepříznivých podmínek způsobených samotnými nádory mohou genetické mutace v nádorových buňkách přispívat ke zvýšení stresu ER a trvalé aktivaci UPR signalizace [110]. Ke zvýšení syntézy proteinů může dojít např. ztrátou nádorových supresorů nebo nadměrnou aktivací onkogenů, aby byly uspokojeny zvýšené metabolické nároky nádorového růstu [110,111]. Proliferující nádorové buňky také vyžadují rychlou expanzi cisteren ER, aby mohly úspěšně probíhat procesy buněčného dělení. Řízení odpovědi na stres ER je dynamický proces, který může vést jak k přežití buněk, tak k proapoptotickým reakcím, přičemž osud buněk závisí jak na intenzitě a délce trvání stresových podmínek, tak na aktuálním stavu buňky [35]. Proto je role UPR signalizace v nádorových buňkách častým tématem diskuzí, zejména pokud jde o její vliv na rozvoj malignity a možnosti cílení této signalizace v onkologické léčbě [27,41,106,112–115]. Při mírném stresu ER se část UPR signali-

zace zaměřuje na adaptaci na nepříznivé podmínky, což podporuje přežití maligně transformovaných buněk [41,116]. Naopak při silném stresu, který buňka nedokáže účinně zvládnout, dochází k aktivaci proapoptotických drah, což vede k zániku a eliminaci nádorových buněk. Dlouhodobá adaptace nádorových buněk na stres ER však může vést k jejich odolnosti vůči apoptotické signalizaci [29,117,118].

V současnosti se některé chemoterapeutické přístupy v onkologii zaměřují na modulaci stresu ER jako možného cíle farmakologické intervence [27,101,119]. Použití chemických chaperonů, jako je TUDCA, může na první pohled působit neintuitivně, protože jejich cytoprotektivní vlastnosti by mohly spíše podporovat přežití nádorových buněk než jejich likvidaci. Tento dvojitý účinek stresu ER zpochybňuje v kontextu nádorových onemocnění vhodnost zaměření léčby na stres ER/UPR a vzhledem ke komplexnosti systému je nezbytná pečlivá analýza předtím, než se tyto mechanismy stanou cílem farmakologické léčby malignit [33]. Výsledky některých preklinických *in vitro* a *in vivo* studií nicméně naznačují, že by TUDCA/UDCA mohla mít příznivé účinky při léčbě určitých typů nádorových onemocnění. Celkově bylo prokázáno, že TUDCA působí **chemopreventivně, antimetastaticky a vykazuje proapoptotický potenciál u řady nádorových onemocnění**. Studium buněčné linie lidského cholangiokarcinomu Mz-ChA-1 odhalilo, že působení TUDCA vede k potlačení růstu těchto buněk, což je způsobeno zvýšenou aktivací MAPK p42/44 a signální dráhy PKC- α [120]. Antiproliferační a proapoptotické účinky UDCA byly také popsány u lidské melanomové buněčné linie M14. V těchto buňkách UDCA aktivovala vnitřní apoptotickou dráhu a vedla k zástavě buněčného cyklu ve fázi G2/M. Zároveň vykazovala nízkou toxicitu vůči nenádorovým lidským buněčným liniím, jako jsou LO2 hepatocyty a HaCaT keratinocyty [121]. Inhibice signální dráhy NF- κ B a snížení tumorigeneze spojené s kolitidou působením TUDCA naznačuje potenciál pro léčbu karcinomu tlustého střeva [54]. Studie zaměřené na hepatocelulární karcinom a kolitidou asocio-

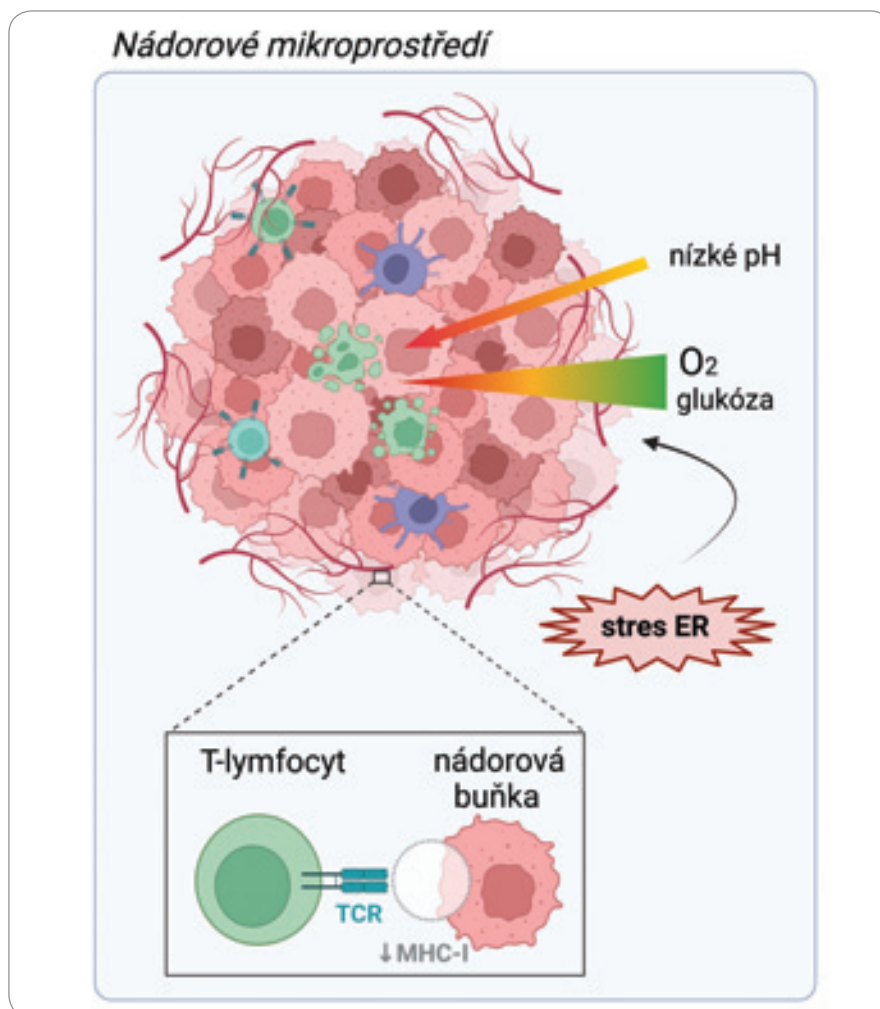
vaný karcinom tlustého střeva (colitis-associated colorectal cancer – CACC) naznačují, že protizánětlivé vlastnosti TUDCA mohou hrát klíčovou roli v jejím protinádorovém působení. V myším modelu CACC bylo snížení rozvoje malignit prostřednictvím TUDCA spojeno s redukcí fosforylované I- κ B kinázy a zvýšenou apoptózou epitelálních buněk ve střevě léčených zvířat. U buněk kolorektálního karcinomu linie HCT-116 stimulovaných TNF- α vedlo podání TUDCA k výraznému snížení exprese prozánětlivých cytokinů IL-8 a IL-1 a také k inhibici TNF- α -indukované fosforylace a degradace I- κ B, čímž byla potlačena vazebná aktivita NF- κ B na DNA [54]. U hepatocelulárního karcinomu působila TUDCA chemopreventivně potlačením vzniku stresu ER a zmírňovala zánět jater.

Na buněčném modelu metastazujícího kolorektálního karcinomu linie CT26 vedlo podání TUDCA ke snížení invazivních schopností nádorových buněk díky omezení exprese matrixových metaloproteináz 7 a 13 (MMP-7 a MMP-13), které jsou pro proces invaze a metastazování klíčové [47]. Schopnost TUDCA snížit metastatický potenciál nádorových buněk prostřednictvím omezení exprese MMP-7 a MMP-13 byla potvrzena také ve studii na buněčné linii karcinomu prsu MDA-MB-231, kde byl rovněž zaznamenán pozitivní účinek této látky na snížení invazivity nádorových buněk v *in vitro* podmínkách [122]. TUDCA také bránila proliferaci buněk cholangiokarcinomu aktivací MAPK a signální dráhy PKC α [120]. Další výzkum ukázal, že TUDCA inhibuje proliferaci a invazivitu buněk karcinomu žaludku, což poskytuje experimentální podporu pro její využití jako potenciálního terapeutika v onkologické léčbě [123]. Popsané výsledky naznačují, že je účinek TUDCA závislý na signální dráze PERK. Díky těmto vlastnostem se TUDCA jeví jako vhodný kandidát s antimetastatickou aktivitou [122]. Podání TUDCA při expozici hepatokarcinogenu diethylnitrosaminu zabránilo vzniku hepatocelulárního karcinomu, snížilo indukci apoptózy u hepatocytů způsobené diethylnitrosaminem a potlačilo apoptózu vyvolanou prostřednictvím UPR. TUDCA zvyšuje metabolickou aktivitu buněk nezávisle

na stresu ER a nesnižuje buněčnou smrt vyvolanou oxidačním stresem ani oxidačním stresem indukovaným diethylnitrosaminem. Přesto TUDCA tlumí zánět jater způsobený diethylnitrosaminem a ovlivňuje invazivitu buněk hepatocelulárního karcinomu *in vitro* [122]. Na *in vivo* myším modelu byla dále prokázána schopnost TUDCA snižovat cytotoxicitu modulací hydrofobicity žlučových kyselin, přičemž čím více je kyselina hydrofobní, tím více podporuje proliferaci epitelu a rozvoj nádorů tlustého střeva [124]. Lepší porozumění interakci žlučových kyselin v tlustém střevě může mít významný dopad na nádorovou promoci.

Své využití nabízí TUDCA i v kombinaci s **chemoterapeutiky**. S ohledem na cytoprotektivní aktivitu byla TUDCA použita jako tzv. koterapeutikum napomáhající eliminovat následky standardních chemoterapeutických přístupů. U potkanů léčených cytostatikem 5-fluorouracilem (5-FU) vedlo podání UDCA k ochraně před rozvojem střevní mukozitidy, která je častým vedlejším účinkem chemoterapie. Zároveň podávání UDCA vedlo ke zmírnění úbytku tělesné hmotnosti vyvolaného 5-FU, ke snížení hladiny zánětlivých cytokinů (TNF- α a IL-6) a také ke zmírnění poškození střevních klků [125]. Tyto výsledky obecně naznačují příznivé účinky UDCA na mukozitidy spojené s chemoterapií. V tomto kontextu se TUDCA ukázala jako účinná i v boji s **nádorovou kachexií**. Podávání TUDCA významně zmírnilo úbytek tělesné hmotnosti, svalové hmoty a atrofie srdce a jater, aniž by mělo vliv na růst nádoru [126]. Cílené ovlivnění metabolismu žlučových kyselin prostřednictvím TUDCA by tedy mohlo představovat efektivní terapeutický přístup k léčbě nádorové kachexie.

Protektivní účinky jsou aplikovatelné i v rámci **radioterapie**. Zmírnění střevního poškození způsobeného ozářením gastrointestinálního traktu bylo studováno na *in vivo* modelu myši kmene C57BL/6, kterým byla podána letální dávka fokálního ozáření peritoneální dutiny (15 Gy). TUDCA byla myším podána jednu hodinu před ozářením, což vedlo ke snížení apoptózy v jejunálních kryptách již 12 hodin po ozáření a také



Obr. 3. Nádorové mikroprostředí. U řady nádorových onemocnění byly popsány mechanismy vedoucí k rozvoji nepříznivého nádorového mikroprostředí, které narušuje homeostázu ER a způsobuje chronický stav stresu endoplazmatického retikula (ER), který ovlivňuje řadu vlastností nádorových buněk a narušuje funkce imunitních buněk. Signalizace odpovědi na stres ER souvisí s maligní transformací, rozvojem a progresí nádorových onemocnění, což bylo doloženo u nádorů prsu, prostaty či glioblastoma multiforme. Odpověď na stres ER v nádorových buňkách s sebou přináší snížení antigenní prezentace na povrchu nádorových buněk a ukazuje se jako klíčový faktor při apoptotické signalizaci, regulaci růstu a šíření nádorů i při jejich reakci na chemoterapii, cílenou léčbu či imunoterapii. MHC – hlavní histokompatibilní komplex, TCR – receptor na povrchu T lymfocytů

snížila hladiny zánětlivých cytokinů a zmírnila pokles sérových hladin citrulinu. Ačkoli ozáření vyvolalo v postižených buňkách a tkáních stres ER, předléčení pomocí TUDCA snížilo jeho projevy v ozářených střevních buňkách [47] a TUDCA neměla žádný vliv na proliferaci či apoptózu buněk střevního epitelu.

Samotné nádorové buňky jsou schopny dlouhodobé adaptace na stres ER, a tak jsou u nich signální dráhy UPR často již chronicky aktivované. Naproti tomu buňky **imunitního systému** infil-

trující nádorové mikroprostředí v odpovědi na stres ER aktivací signalizace UPR přicházejí o schopnost produkovat cytokiny a další efektorové molekuly, převažuje u nich imunosupresivní fenotyp a mohou podstoupit vlivem stresových podmínek i buněčnou smrt (obr. 3). Jejich schopnost účinně cílit na buňky nádorové za stresových podmínek a aktivace UPR v nádorovém mikroprostředí je tedy do značné míry omezená.

Právě pozitivní vliv TUDCA/UDCA na imunosupresivní prostředí byl popsán

zvýšením protinádorové imunity omezením diferenciace a aktivace regulačních T lymfocytů u myši s nádorem degradací TGF- β . UDCA také synergicky s anti-PD-1 posiluje protinádorovou imunitu a nádorově specifickou imunitní paměť. UDCA může ovlivňovat fosforylační stav TGF- β nebo jeho receptorů, čímž zvyšuje interakci s CHIP (C-terminálním Hsc70-interagujícím proteinem), který následně ubikvitinuje TGF- β a zahajuje jeho proteazomální degradaci. V preklinických studiích se kombinace UDCA s inhibitory kontrolních bodů imunitní odpovědi (např. anti-PD-1 nebo anti-PD-L1) jeví účinnější než samotná imunoterapie. Tyto výsledky naznačují, že TUDCA/UDCA může sloužit jako potenciální inhibitor TGF- β , a vést tím ke zvýšení protinádorové imunity [127]. U T lymfocytů lidské leukemické buněčné linie způsobila TUDCA zpomalení progresu buněčného cyklu [128]. Lze předpokládat, že za podmínek cílené modulace stresu ER a snížení signalizace UPR v imunitních buňkách by bylo možné docílit vyšší efektivity imunitní funkce v nádorovém mikroprostředí, a tím i vyšší efektivity podávané **imunoterapie**.

Terapeutická perspektiva a její limitace

TUDCA/UDCA se v čínské medicíně používá již po staletí a množství studií prokázalo její pozitivní účinky při léčbě rozličných patologických stavů. V současnosti roste počet preklinických a klinických studií zaměřených na účinky TUDCA, které odhalují nové aspekty jejího působení [89,126,129]. TUDCA se dlouhodobě osvědčila jako účinné hepatoprotektivum se schopností snižovat stres ER [49,129]. Současné poznatky odhalují nový potenciál aplikací TUDCA a nové molekulární mechanismy jejího účinku, které mohou působit nezávisle na modulaci stresu ER [17,58,76,77,90].

Dvě nedávno publikované studie odhalily příznivé účinky TUDCA při léčbě osteoartrózy. Kromě ochrany chondrocytů před stresem ER a následně indukovanou apoptózou došlo po přidávku TUDCA ke zvýšení exprese cyklinu D1, zvýšení proliferace buněk, zvýšení hladin chondrogenních markerů (SOX9,

COL2, ACAN a chondroitin sulfát), zmírnění tvorby intracelulárního cholesterolu, zvýšení membránové fluidity a zvýšení exprese adhezivních proteinů vinkulin, integrin 5 a integrin 1 [50]. Tyto výsledky naznačují potenciální využití TUDCA jako alternativní léčby pro obnovu poškozené chrupavky u pacientů s osteoartrózou.

Přínosem by TUDCA mohla v budoucnu být i pro intervenční radiology a cévní chirurgy z pohledu inhibice intimální hyperplazie, ke kterému dochází snížením proliferace a indukci apoptózy hladkých svalových buněk supresí ERK prostřednictvím indukce MKP-1 zprostředkované PKC α [130].

Nejnovější výzkum naznačuje zcela nový aspekt fungování TUDCA spočívající v modifikaci epigenetických mechanismů v buňce. Kromě schopnosti zmírnit stres ER vyvolalo použití TUDCA výrazné snížení exprese DNA metyltransferázy 1 a histonové deacetylázy 1, což vedlo k významnému zvýšení hladiny acetylovaného histonu 3 v jaderných buňkách vystavených nedostatku živin ze séra.

O biologických účincích TUDCA/UDCA na různé typy buněk a modely onemocnění je toho již mnoho známo, stále se však jedná o velmi atraktivní sloučeninu s velkým potenciálem v roli multifunkční farmakologické látky. Pro odhalení všech omezení účinku při podávání pacientům je dále nezbytný další výzkum i důkladná farmakokinetická analýza přípravku.

V současné době dochází k návrhu a syntéze řady nových a aktivnějších analogů a syntetických derivátů těchto molekul. I přes určitá omezení, které se při použití TUDCA v terapii široké škály lidských onemocnění objevují, přináší současné poznatky velkou naději na vývoj účinných terapeutik na bázi TUDCA u širokého spektra onemocnění.

Poděkování

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU21-03-00539. Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NW24J-03-00038. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena. Podpořeno projektem SALVAGE (OP JAK; reg. č. CZ.02.01.01/00/22_08/0004644) – spolufinancováno Evropskou unií a státním rozpočtem České republiky. RB je podpořena Magistrátem města Brna (Brno Ph.D. Talent).

Literatura

1. Sato R. Recent advances in regulating cholesterol and bile acid metabolism. *Biosci Biotechnol Biochem* 2020; 84(11): 2185–2192. doi: 10.1080/09168451.2020.1793658.
2. Romero-Ramirez L, Nieto-Sampedro M, Yanguas-Casas N. Tauroursodeoxycholic acid: more than just a neuroprotective bile conjugate. *Neural Regen Res* 2017; 12(1): 62–63. doi: 10.4103/1673-5374.198979.
3. Angulo P. Use of ursodeoxycholic acid in patients with liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4(1): 37–44. doi: 10.1007/s11894-002-0036-9.
4. Vang S, Longley K, Steer CJ et al. The unexpected uses of urso- and tauroursodeoxycholic acid in the treatment of non-liver diseases. *Glob Adv Health Med* 2014; 3(3): 58–69. doi: 10.7453/gahmj.2014.017.
5. Zangerolamo L, Solon C, Soares GM et al. Energy homeostasis deregulation is attenuated by TUDCA treatment in streptozotocin-induced Alzheimer's disease mice model. *Sci Rep* 2021; 11(1): 18114. doi: 10.1038/s41598-021-97624-6.
6. Cortez L, Sim V. The therapeutic potential of chemical chaperones in protein folding diseases. *Prion* 2014; 8(2): 197–202. doi: 10.4161/pri.28938.
7. Lepercq P, Gérard P, Béguet F et al. Epimerization of chenodeoxycholic acid to ursodeoxycholic acid by *Clostridium baratii* isolated from human feces. *FEMS Microbiol Lett* 2004; 235(1): 65–72. doi: 10.1016/j.femsle.2004.04.011.
8. McMillin M, DeMorrow S. Effects of bile acids on neurological function and disease. *FASEB J* 2016; 30(11): 3658–3668. doi: 10.1096/fj.201600275R.
9. Li J, Huang Z, Jin Y et al. Neuroprotective effect of tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) on in vitro and in vivo models of retinal disorders: a systematic review. *Curr Neuroparmacol* 2024; 22(8): 1374–1390. doi: 10.2174/1570159X21666230907152207.
10. Daruich A, Picard E, Boatright JH et al. Review: the bile acids urso- and tauroursodeoxycholic acid as neuroprotective therapies in retinal disease. *Mol Vis* 2019; 25: 610–624.
11. Yanguas-Casas N, Barreda-Manso MA, Nieto-Sampedro M et al. TUDCA: an agonist of the bile acid receptor GPBAR1/TGR5 with anti-inflammatory effects in microglial cells. *J Cell Physiol* 2017; 232(8): 2231–2245. doi: 10.1002/jcp.25742.
12. Wu X, Li JY, Lee A et al. Satiety induced by bile acids is mediated via vagal afferent pathways. *JCI Insight* 2020; 5(14): e132400. doi: 10.1172/jci.insight.132400.
13. Dicks N, Gutierrez K, Currin L et al. Tauroursodeoxycholic acid acts via TGR5 receptor to facilitate DNA damage repair and improve early porcine embryo development. *Mol Reprod Dev* 2020; 87(1): 161–173. doi: 10.1002/mrd.23305.
14. Vettorazzi JF, Kurauti MA, Soares GM et al. Bile acid TUDCA improves insulin clearance by increasing the expression of insulin-degrading enzyme in the liver of obese mice. *Sci Rep* 2017; 7(1): 14876. doi: 10.1038/s41598-017-13974-0.
15. Studer E, Zhou X, Zhao R et al. Conjugated bile acids activate the sphingosine-1-phosphate receptor 2 in primary rodent hepatocytes. *Hepatology* 2012; 55(1): 267–276. doi: 10.1002/hep.24681.
16. Gohlke H, Schmitz B, Sommerfeld A et al. Alpha5 beta1-integrins are sensors for tauroursodeoxycholic acid in hepatocytes. *Hepatology* 2013; 57(3): 1117–1129. doi: 10.1002/hep.25992.
17. Wang H, Guo Y, Han W et al. Tauroursodeoxycholic acid improves nonalcoholic fatty liver disease by regulating gut microbiota and bile acid metabolism. *J Agric Food Chem* 2024; 72(36): 20194–20210. doi: 10.1021/acs.jafc.4c04630.
18. Harburger DS, Calderwood DA. Integrin signalling at a glance. *J Cell Sci* 2009; 122(Pt 2): 159–163. doi: 10.1242/jcs.018093.

19. Rocha LA, Learthmonth DA, Sousa RA et al. Alphavbeta3 and alpha5beta1 integrin-specific ligands: from tumor angiogenesis inhibitors to vascularization promoters in regenerative medicine? *Biotechnol Adv* 2018; 36(1): 208–227. doi: 10.1016/j.biotechadv.2017.11.004.
20. Needham PG, Guerriero CJ, Brodsky JL. Chaperoning Endoplasmic Reticulum-Associated Degradation (ERAD) and protein conformational diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2019; 11(8): a033928. doi: 10.1101/cshperspect.a033928.
21. Billman GE. Homeostasis: the underappreciated and far too often ignored central organizing principle of physiology. *Front Physiol* 2020; 11: 200. doi: 10.3389/fphys.2020.00200.
22. Panieri E, Santoro MM. ROS homeostasis and metabolism: a dangerous liaison in cancer cells. *Cell Death Dis* 2016; 7(6): e2253. doi: 10.1038/cddis.2016.105.
23. Iqbal MJ, Kabeer A, Abbas Z et al. Interplay of oxidative stress, cellular communication and signaling pathways in cancer. *Cell Commun Signal* 2024; 22(1): 7. doi: 10.1186/s12964-023-01398-5.
24. Chen X, Shi C, He M et al. Endoplasmic reticulum stress: molecular mechanism and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther* 2023; 8(1): 352. doi: 10.1038/s41392-023-01570-w.
25. Hetz C, Zhang K, Kaufman RJ. Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2020; 21(8): 421–438. doi: 10.1038/s41580-020-0250-z.
26. Spencer BG, Finnie JW. The role of endoplasmic reticulum stress in cell survival and death. *J Comp Pathol* 2020; 181: 86–91. doi: 10.1016/j.jcpa.2020.10.006.
27. Sadeghipour MM, Torabizadeh SA, Karimabad MN. The Glucose-Regulated Protein78 (GRP78) in the Unfolded Protein Response (UPR) pathway: a potential therapeutic target for breast cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 2023; 23(5): 505–524. doi: 10.2174/1871520622666220823094350.
28. Oakes SA. Endoplasmic reticulum proteostasis: a key checkpoint in cancer. *Am J Physiol Cell Physiol* 2017; 312(2): C93–C102. doi: 10.1152/ajpcell.00266.2016.
29. Chee YH, Samali A, Robinson CM. Unfolded protein response at the cross roads of tumorigenesis, oxygen sensing and drug resistance in clear cell renal cell carcinoma. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2022; 1877(6): 188814. doi: 10.1016/j.bbcan.2022.188814.
30. Zhang S, Wang K, Zhu X et al. The unfolded protein response and the biology of uveal melanoma. *Biochimie* 2022; 197: 9–18. doi: 10.1016/j.biochi.2022.01.017.
31. Seo B, Coates DE, Lewis J et al. Unfolded protein response is involved in the metabolic and apoptotic regulation of oral squamous cell carcinoma. *Pathology* 2022; 54(7): 874–881. doi: 10.1016/j.pathol.2022.04.003.
32. Salvagno C, Mandula JK, Rodriguez PC et al. Decoding endoplasmic reticulum stress signals in cancer cells and antitumor immunity. *Trends Cancer* 2022; 8(11): 930–943. doi: 10.1016/j.trecan.2022.06.006.
33. Cherubini A, Zito E. ER stress as a trigger of UPR and ER-phagy in cancer growth and spread. *Front Oncol* 2022; 12: 997235. doi: 10.3389/fonc.2022.997235.
34. Varone E, Decio A, Chernorudskiy A et al. The ER stress response mediator ERO1 triggers cancer metastasis by favoring the angiogenic switch in hypoxic conditions. *Oncogene* 2021; 40(9): 1721–1736. doi: 10.1038/s41388-021-01659-y.
35. Chen X, Cubillos-Ruiz JR. Endoplasmic reticulum stress signals in the tumour and its microenvironment. *Nat Rev Cancer* 2021; 21(2): 71–88. doi: 10.1038/s41568-020-00312-2.
36. Markouli M, Strepkos D, Papavassiliou AG et al. Targeting of endoplasmic reticulum (ER) stress in gliomas. *Pharmacol Res* 2020; 157: 104823. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104823.
37. Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. ER stress activates immunosuppressive network: implications for aging and Alzheimer's disease. *J Mol Med* 2020; 98(5): 633–650. doi: 10.1007/s00109-020-01904-z.
38. Shi Z, Yu X, Yuan M et al. Activation of the PERK-ATF4 pathway promotes chemo-resistance in colon cancer cells. *Sci Rep* 2019; 9(1): 3210. doi: 10.1038/s41598-019-39547-x.
39. Liu J, Xiao M, Li J et al. Activation of UPR signaling pathway is associated with the malignant progression and poor prognosis in prostate cancer. *Prostate* 2017; 77(3): 274–281. doi: 10.1002/pros.23264.
40. Cai Y, Arikath J, Yang L et al. Interplay of endoplasmic reticulum stress and autophagy in neurodegenerative disorders. *Autophagy* 2016; 12(2): 225–244. doi: 10.1080/15548627.2015.1121360.
41. Rozpedek W, Pytel D, Mucha B et al. The role of the PERK/eIF2alpha/ATF4/CHOP signaling pathway in tumor progression during endoplasmic reticulum stress. *Curr Mol Med* 2016; 16(6): 533–544. doi: 10.2174/156652401666160523143937.
42. Drake TM, Ritchie JE, Kanthou C et al. Targeting the endoplasmic reticulum mediates radiation sensitivity in colorectal cancer. *Exp Mol Pathol* 2015; 98(3): 532–539. doi: 10.1016/j.yexmp.2015.03.032.
43. Dandage R, Bandyopadhyay A, Jayaraj GG et al. Classification of chemical chaperones based on their effect on protein folding landscapes. *ACS Chem Biol* 2015; 10(3): 813–820. doi: 10.1021/cb500798y.
44. Omura T, Asari M, Yamamoto J et al. Sodium tauroursodeoxycholate prevents paraquat-induced cell death by suppressing endoplasmic reticulum stress responses in human lung epithelial A549 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 432(4): 689–694. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.01.131.
45. Beuers U. Beta1 integrin is a long-sought sensor for tauroursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2013; 57(3): 867–869. doi: 10.1002/hep.26228.
46. Liu JY, Wang Y, Guo Y et al. Tauroursodeoxycholic acid targets HSP90 to promote protein homeostasis and extends healthy lifespan. *Sci China Life Sci* 2025; 68(2): 416–430. doi: 10.1007/s11427-024-2717-6.
47. Lee J, Jeon BS, Kang S et al. Protective effects of tauroursodeoxycholate against radiation-induced intestinal injury in a mouse model. *Biochem Biophys Res Commun* 2024; 724: 150226. doi: 10.1016/j.bbrc.2024.150226.
48. Song G, Weng F, Zou B et al. Potential therapeutic action of tauroursodeoxycholic acid against cholestatic liver injury via hepatic Fxr/Nrf2 and CHOP-DR5-caspase-8 pathway. *Clin Sci* 2023; 137(7): 561–577. doi: 10.1042/CS20220674.
49. Vandewynckel YP, Laukens D, Devisscher L et al. Tauroursodeoxycholic acid dampens oncogenic apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress during hepatocarcinogen exposure. *Oncotarget* 2015; 6(29): 28011–28025. doi: 10.18632/oncotarget.4377.
50. Arai Y, Choi B, Kim BJ et al. Tauroursodeoxycholic Acid (TUDCA) counters osteoarthritis by regulating intracellular cholesterol levels and membrane fluidity of degenerated chondrocytes. *Biomater Sci* 2019; 7(8): 3178–3189. doi: 10.1039/c9bm00426b.
51. Üner AK, Okan A, Akyüz E et al. Tauroursodeoxycholic Acid (TUDCA) regulates inflammation and hypoxia in autonomic tissues of rats with seizures. *Cell Mol Biol* 2023; 68(12): 104–111. doi: 10.14715/cmb/2022.68.12.19.
52. Kim SH, Kim JW, Koh SJ et al. Tauroursodeoxycholic acid inhibits nuclear factor kappa B signaling in gastric epithelial cells and ameliorates gastric mucosal damage in mice. *Korean J Gastroenterol* 2022; 79(4): 161–169. doi: 10.4166/kjg.2022.003.
53. Wu S, Romero-Ramirez L, Mey J. Taurolithocholic acid but not tauroursodeoxycholic acid rescues phagocytosis activity of bone marrow-derived macrophages under inflammatory stress. *J Cell Physiol* 2022; 237(2): 1455–1470. doi: 10.1002/jcp.30619.
54. Kim YH, Kim JH, Kim BG et al. Tauroursodeoxycholic acid attenuates colitis-associated colon cancer by inhibiting nuclear factor kappaB signaling. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34(3): 544–551. doi: 10.1111/jgh.14526.
55. Yu S, Gu X, Zheng Q et al. Tauroursodeoxycholic acid ameliorates renal injury induced by COL4A3 mutation. *Kidney Int* 2024; 106(3): 433–449. doi: 10.1016/j.kint.2024.04.015.
56. Zhang GH, Kai JY, Chen MM et al. Downregulation of XBP1 decreases serous ovarian cancer cell viability and enhances sensitivity to oxidative stress by increasing intracellular ROS levels. *Oncol Lett* 2019; 18(4): 4194–4202. doi: 10.3892/ol.2019.10772.
57. Meng F, Song J, Huang X et al. Inhibiting endoplasmic reticulum stress alleviates perioperative neurocognitive disorders by reducing neuroinflammation mediated by NLRP3 inflammasome activation. *CNS Neurosci Ther* 2024; 30(10): e70049. doi: 10.1111/cns.70049.
58. Mohamed NA, Ithmil MT, Elkady AI et al. Tauroursodeoxycholic Acid (TUDCA) Relieves Streptozotocin (STZ)-induced diabetic rat model via modulation of lipotoxicity, oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Int J Mol Sci* 2024; 25(13): 6922. doi: 10.3390/ijms25136922.
59. Naama M, Bel S. Autophagy-ER stress crosstalk controls mucus secretion and susceptibility to gut inflammation. *Autophagy* 2023; 19(11): 3014–3016. doi: 10.1080/15548627.2023.2228191.
60. Raines LN, Zhao H, Wang Y et al. PERK is a critical metabolic hub for immunosuppressive function in macrophages. *Nat Immunol* 2022; 23(3): 431–445. doi: 10.1038/s41590-022-01145-x.
61. Mahadevan NR, Rodvold J, Sepulveda H et al. Transmission of endoplasmic reticulum stress and pro-inflammation from tumor cells to myeloid cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(16): 6561–6566. doi: 10.1073/pnas.1008942108.
62. Patel S, Pangarkar A, Mahajan S et al. Therapeutic potential of endoplasmic reticulum stress inhibitors in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Metab Brain Dis* 2023; 38(6): 1841–1856. doi: 10.1007/s11011-023-01239-x.
63. Rufo N, Yang Y, De Vleeschouwer S et al. The „yin and yang“ of unfolded protein response in cancer and immunogenic cell death. *Cells* 2022; 11(18): 2899. doi: 10.3390/cells11182899.
64. Vanacker H, Vetter J, Moudombi L et al. Emerging role of the unfolded protein response in tumor immunosurveillance. *Trends Cancer* 2017; 3(7): 491–505. doi: 10.1016/j.trecan.2017.05.005.
65. Rufo N, Garg AD, Agostinis P. The unfolded protein response in immunogenic cell death and cancer immunotherapy. *Trends Cancer* 2017; 3(9): 643–658. doi: 10.1016/j.trecan.2017.07.002.
66. Kim SJ, Ko WK, Ko MJ et al. Anti-inflammatory effect of tauroursodeoxycholic acid in RAW 264.7 macrophages, bone marrow-derived macrophages, BV2 microglial cells, and spinal cord injury. *Sci Rep* 2018; 8(1): 3176. doi: 10.1038/s41598-018-21621-5.
67. Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M et al. Chronic low grade inflammation in pathogenesis of PCOS. *Int J Mol Sci* 2021; 22(7): 3789. doi: 10.3390/ijms22073789.
68. Aboeldalyl S, James C, Seyam E et al. The role of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome – a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2021; 22(5): 2734. doi: 10.3390/ijms22052734.
69. Xiang Y, Wang H, Ding H et al. Hyperandrogenism drives ovarian inflammation and pyroptosis: a possible pathogenesis of PCOS follicular dysplasia. *Int Immunopharmacol* 2023; 125(Pt A): 111141. doi: 10.1016/j.in-timp.2023.111141.
70. Beilankouhi EAV, Sajadi MA, Alipourfard I et al. Role of the ER-induced UPR pathway, apoptosis, and autophagy

in colorectal cancer. *Pathol Res Pract* 2023; 248: 154706. doi: 10.1016/j.prp.2023.154706.

71. Song C, Chai Z, Chen S et al. Intestinal mucus components and secretion mechanisms: what we do and do not know. *Exp Mol Med* 2023; 55(4): 681–691. doi: 10.1038/s12276-023-00960-y.

72. Yanguas-Casas N, Barreda-Manso MA, Nieto-Sampedro M et al. Tauroursodeoxycholic acid reduces glial cell activation in an animal model of acute neuroinflammation. *J Neuroinflammation* 2014; 11: 50. doi: 10.1186/1742-2094-11-50.

73. Weiss N, Miller F, Cazaubon S et al. The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1788(4): 842–857. doi: 10.1016/j.bbame.2008.10.022.

74. Yanguas-Casas N, Barreda-Manso MA, Pérez-Rial S et al. TGFbeta contributes to the anti-inflammatory effects of tauroursodeoxycholic acid on an animal model of acute neuroinflammation. *Mol Neurobiol* 2017; 54(9): 6737–6749. doi: 10.1007/s12035-016-0142-6.

75. Hua Y, Kandadi MR, Zhu M et al. Tauroursodeoxycholic acid attenuates lipid accumulation in endoplasmic reticulum-stressed macrophages. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 55(1): 49–55. doi: 10.1097/FJC.0b013e3181c37d86.

76. Wang X, Zhang Y, Du L et al. TUDCA alleviates atherosclerosis by inhibiting AIM2 inflammasome and enhancing cholesterol efflux capacity in macrophage. *iScience* 2024; 27(6): 109849. doi: 10.1016/j.isci.2024.109849.

77. Chudakov DB, Shustova OA, Kotsareva OD et al. Chemical chaperone TUDCA selectively inhibits production of allergen-specific IgE in a low-dose model of allergy. *Biomed Khim* 2024; 70(1): 5–14. doi: 10.18097/PBMC20247001005.

78. Sabat MJ, Wiśniewska-Becker AM, Markiewicz M et al. Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) – lipid interactions and antioxidant properties of TUDCA studied in model of photoreceptor membranes. *Membranes (Basel)* 2021; 11(5): 327. doi: 10.3390/membranes11050327.

79. Fonseca I, Gordino G, Moreira S et al. Tauroursodeoxycholic acid protects against mitochondrial dysfunction and cell death via mitophagy in human neuroblastoma cells. *Mol Neurobiol* 2017; 54(8): 6107–6119. doi: 10.1007/s12035-016-0145-3.

80. Li PA, Hou X, Hao S. Mitochondrial biogenesis in neurodegeneration. *J Neurosci Res* 2017; 95(10): 2025–2029. doi: 10.1002/jnr.24042.

81. Keene CD, Rodrigues CMP, Eich T et al. Tauroursodeoxycholic acid, a bile acid, is neuroprotective in a transgenic animal model of Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(16): 10671–10676. doi: 10.1073/pnas.162362299.

82. Castro-Caldas M, Carvalho AN, Rodrigues E et al. Tauroursodeoxycholic acid prevents MPTP-induced dopaminergic cell death in a mouse model of Parkinson's disease. *Mol Neurobiol* 2012; 46(2): 475–486. doi: 10.1007/s12035-012-8295-4.

83. Bikbova G, Oshitari T, Baba T et al. Combination of neuroprotective and regenerative agents for AGE-induced retinal degeneration: in vitro study. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 8604723. doi: 10.1155/2017/8604723.

84. Ramalho RM, Nunes AF, Dias RB et al. Tauroursodeoxycholic acid suppresses amyloid beta-induced synaptic toxicity in vitro and in APP/PS1 mice. *Neurobiol Aging* 2013; 34(2): 551–561. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.04.018.

85. Pan X, Elliott CT, McGuinness B et al. Metabolomic profiling of bile acids in clinical and experimental samples of Alzheimer's disease. *Metabolites* 2017; 7(2): 28. doi: 10.3390/metabo7020028.

86. Daruich A, Picard E, Guégan J et al. Comparative analysis of urso- and tauroursodeoxycholic acid neuroprotective effects on retinal degeneration models. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022; 15(3): 334. doi: 10.3390/ph15030334.

87. Chang Y, Yang T, Ding H et al. Tauroursodeoxycholic acid protects rat spinal cord neurons after mechanical injury through regulating neuronal autophagy. *Neurosci Lett* 2022; 776: 136578. doi: 10.1016/j.neulet.2022.136578.

88. Zucchi E, Musazzi UM, Fedele G et al. Effect of tauroursodeoxycholic acid on survival and safety in amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective population-based cohort study. *EclinicalMedicine* 2023; 65: 102256. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102256.

89. Lombardo FL, Alegiani SS, Mayer F et al. A randomized double-blind clinical trial on safety and efficacy of tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) as add-on treatment in patients affected by amyotrophic lateral sclerosis (ALS): the statistical analysis plan of TUDCA-ALS trial. *Trials* 2023; 24(1): 792. doi: 10.1186/s13063-023-07638-w.

90. Duarte-Silva S, Da Silva JD, Monterio-Fernandes D et al. Glucocorticoid receptor-dependent therapeutic efficacy of tauroursodeoxycholic acid in preclinical models of spinocerebellar ataxia type 3. *J Clin Invest* 2024; 134(5): e162246. doi: 10.1172/JCI162246.

91. Kars M, Yang L, Gregor MF et al. Tauroursodeoxycholic acid may improve liver and muscle but not adipose tissue insulin sensitivity in obese men and women. *Diabetes* 2010; 59(8): 1899–1905. doi: 10.2337/db10-0308.

92. Freitas IN, da Silva JA, de Oliveira KM et al. Insights by which TUDCA is a potential therapy against adiposity. *Front Endocrinol* 2023; 14: 1090039. doi: 10.3389/fendo.2023.1090039.

93. Chen Y, Wu Z, Zhao S et al. Chemical chaperones reduce ER stress and adipose tissue inflammation in high fat diet-induced mouse model of obesity. *Sci Rep* 2016; 6: 27486. doi: 10.1038/srep27486.

94. Ajmal N, Bogart MC, Khan P et al. Emerging anti-diabetic drugs for beta-cell protection in type 1 diabetes. *Cells* 2023; 12(11): 1472. doi: 10.3390/cells12111472.

95. Bronczek GA, Vettorazzi JF, Soares GM et al. The bile acid TUDCA improves beta-cell mass and reduces insulin degradation in mice with early-stage of type-1 diabetes. *Front Physiol* 2019; 10: 561. doi: 10.3389/fphys.2019.00561.

96. Zangerolamo L, Carvalho M, Barssotti L et al. The bile acid TUDCA reduces age-related hyperinsulinemia in mice. *Sci Rep* 2022; 12(1): 22273. doi: 10.1038/s41598-022-26915-3.

97. Zhang J, Fan Y, Zeng C et al. Tauroursodeoxycholic acid attenuates renal tubular injury in a mouse model of type 2 diabetes. *Nutrients* 2016; 8(10): 589. doi: 10.3390/nu8100589.

98. De Miguel C, Sedaka R, Kasztan M et al. Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) abolishes chronic high salt-induced renal injury and inflammation. *Acta Physiol* 2019; 226(1): e13227. doi: 10.1111/apha.13227.

99. Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med* 2013; 19(11): 1423–1437. doi: 10.1038/nm.3394.

100. Ravi S, Alencar AM, Arakelyan J et al. An update to hallmarks of cancer. *Cureus* 2022; 14(5): e24803. doi: 10.7759/cureus.24803.

101. Mohamed E, Cao Y, Rodriguez PC. Endoplasmic reticulum stress regulates tumor growth and anti-tumor immunity: a promising opportunity for cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2017; 66(8): 1069–1078. doi: 10.1007/s00262-017-2019-6.

102. Almanza A, Carlesso A, Chinthra C et al. Endoplasmic reticulum stress signalling – from basic mechanisms to clinical applications. *FEBS J* 2019; 286(2): 241–278. doi: 10.1111/febs.14608.

103. Adams CJ, Kopp MC, Larburu N et al. Structure and molecular mechanism of ER stress signaling by the unfolded protein response signal activator IRE1. *Front Mol Biosci* 2019; 6: 11. doi: 10.3389/fmolb.2019.00011.

104. Coleman OI, Lobner EM, Bierwirth S et al. Activated ATF6 induces intestinal dysbiosis and innate immune response to promote colorectal tumorigenesis. *Gastroen-*

terology 2018; 155(5): 1539–1552.e12. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.028.

105. Cubillos-Ruiz JR, Bettigole SE, Glimcher LH. Tumorigenic and immunosuppressive effects of endoplasmic reticulum stress in cancer. *Cell* 2017; 168(4): 692–706. doi: 10.1016/j.cell.2016.12.004.

106. Chen X, Iliopoulos D, Zhang Q et al. XBP1 promotes triple-negative breast cancer by controlling the HIF1alpha pathway. *Nature* 2014; 508(7494): 103–107. doi: 10.1038/nature13119.

107. Patel A, Oshi M, Yan L et al. The unfolded protein response is associated with cancer proliferation and worse survival in hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel)* 2021; 13(17): 4443. doi: 10.3390/cancers13174443.

108. Lhomond S, Avril T, Dejeans N et al. Dual IRE1 RNase functions dictate glioblastoma development. *EMBO Mol Med* 2018; 10(3): e7929. doi: 10.15252/emmm.201707929.

109. Batista A, Rodvold JJ, Xian S et al. IRE1alpha regulates macrophage polarization, PD-L1 expression, and tumor survival. *PLoS Biol* 2020; 18(6): e3000687. doi: 10.1371/journal.pbio.3000687.

110. Sicari D, Fantuz M, Bellazzo A et al. Mutant p53 improves cancer cells' resistance to endoplasmic reticulum stress by sustaining activation of the UPR regulator ATF6. *Oncogene* 2019; 38(34): 6184–6195. doi: 10.1038/s41388-019-0878-3.

111. Urra H, Aravena R, González-Johnson L et al. The UPR-Rising connection between endoplasmic reticulum stress and the tumor microenvironment. *Trends Cancer* 2024; 10(12): 1161–1173. doi: 10.1016/j.trecan.2024.09.011.

112. Wang J, Fan P, Shen P et al. XBP1s activates METTL3/METTL14 for ER-phagy and paclitaxel sensitivity regulation in breast cancer. *Cancer Lett* 2024; 596: 216846. doi: 10.1016/j.canlet.2024.216846.

113. Yan Y, He M, Zhao L et al. A novel HIF-2alpha targeted inhibitor suppresses hypoxia-induced breast cancer stemness via SOD2-mtROS-PDI/GPR78-UPR(ER) axis. *Cell Death Differ* 2022; 29(9): 1769–1789. doi: 10.1038/s41418-022-00963-8.

114. Liu CY, Hsu CC, Huang TT et al. ER stress-related ATF6 upregulates CIP2A and contributes to poor prognosis of colon cancer. *Mol Oncol* 2018; 12(10): 1706–1717. doi: 10.1002/1878-0261.12365.

115. Song M, Sandoval TA, Chae CS et al. IRE1alpha-XBP1 controls T cell function in ovarian cancer by regulating mitochondrial activity. *Nature* 2018; 562(7727): 423–428. doi: 10.1038/s41586-018-0597-x.

116. Sheshadri N, Poria DK, Sharan S et al. PERK signaling through C/EBPdelta contributes to ER stress-induced expression of immunomodulatory and tumor promoting chemokines by cancer cells. *Cell Death Dis* 2021; 12(11): 1038. doi: 10.1038/s41419-021-04318-y.

117. Shi W, Chen Z, Li L et al. Unravel the molecular mechanism of XBP1 in regulating the biology of cancer cells. *J Cancer* 2019; 10(9): 2035–2046. doi: 10.7150/jca.29421.

118. Rodvold JJ, Chiu KT, Hiramatsu N et al. Inter cellular transmission of the unfolded protein response promotes survival and drug resistance in cancer cells. *Sci Signal* 2017; 10(482): eaah7177. doi: 10.1126/scisignal.aah7177.

119. Zhao N, Cao J, Xu L et al. Pharmacological targeting of MYC-regulated IRE1/XBP1 pathway suppresses MYC-driven breast cancer. *J Clin Invest* 2018; 128(4): 1283–1299. doi: 10.1172/JCI95873.

120. Alpini G, Kanno N, Phinizz J et al. Tauroursodeoxycholate inhibits human cholangiocarcinoma growth via Ca2+, PKC-, and MAPK-dependent pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286(6): G973–G982. doi: 10.1152/ajpgi.00270.2003.

121. Yu H, Fu QR, Huang ZJ et al. Apoptosis induced by ursodeoxycholic acid in human melanoma cells through the mitochondrial pathway. *Oncol Rep* 2019; 41(1): 213–223. doi: 10.3892/or.2018.6828.

122. Park GY, Han YK, Han JY et al. Tauroursodeoxycholic acid reduces the invasion of MDA-MB-231 cells by mod-

ulating matrix metalloproteinases 7 and 13. *Oncol Lett* 2016; 12(3): 2227–2231. doi: 10.3892/ol.2016.4842.

123. Zhang D, Zhu Y, Su Y et al., Taurochenodeoxycholic acid inhibits the proliferation and invasion of gastric cancer and induces its apoptosis. *J Food Biochem* 2022; 46(3): e13866. doi: 10.1111/jfbc.13866.

124. Shekels LL, Beste JE, Ho SB. Tauroursodeoxycholic acid protects in vitro models of human colonic cancer cells from cytotoxic effects of hydrophobic bile acids. *J Lab Clin Med* 1996; 127(1): 57–66. doi: 10.1016/s0022-2143(96)90166-3.

125. Kim SH, Chun HJ, Choi HS et al. Ursodeoxycholic acid attenuates 5-fluorouracil-induced mucositis in a rat

model. *Oncol Lett* 2018; 16(2): 2585–2590. doi: 10.3892/ol.2018.8893.

126. Zhao J, Hao S, Chen Y et al. Tauroursodeoxycholic acid liposome alleviates DSS-induced ulcerative colitis through restoring intestinal barrier and gut microbiota. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2024; 236: 113798. doi: 10.1016/j.colsurfb.2024.113798.

127. Shen Y, Lu C, Song Z et al. Ursodeoxycholic acid reduces antitumor immunosuppression by inducing CHIP-mediated TGF-beta degradation. *Nat Commun* 2022; 13(1): 3419. doi: 10.1038/s41467-022-31141-6.

128. Zimber A, Chedeville A, Gespach C et al. Inhibition of proliferation and induction of monocytic differentiation

on HL60 human promyelocytic leukemia cells treated with bile acids in vitro. *Int J Cancer* 1994; 59(1): 71–77. doi: 10.1002/ijc.2910590115.

129. Tong B, Fu L, Hu B et al. Tauroursodeoxycholic acid alleviates pulmonary endoplasmic reticulum stress and epithelial-mesenchymal transition in bleomycin-induced lung fibrosis. *BMC Pulm Med* 2021; 21(1): 149. doi: 10.1186/s12890-021-01514-6.

130. Kim SY, Kwon YW, Jung IL et al. Tauroursodeoxycholate (TUDCA) inhibits neointimal hyperplasia by suppression of ERK via PKCalpha-mediated MKP-1 induction. *Cardiovasc Res* 2011; 92(2): 307–316. doi: 10.1093/cvr/cvr219.